

Distortion product otoacoustic emissions from the anuran inner ear

Citation for published version (APA):

Meenderink, S. W. F. (2005). *Distortion product otoacoustic emissions from the anuran inner ear*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.20050609sm>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20050609sm](https://doi.org/10.26481/dis.20050609sm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Distorsieproduct otoakoestische emissies uit het kikkeroor

"Daß alle unsere Erkenntnis mit der Erfahrung anfangt, daran ist gar kein Zweifel" (Kant, I.)

Kennis van de wereld om ons heen begint met de waarneming ervan. Met betrekking tot de waarneming van geluid is er het oor. Simpel gezegd dient het oor om mee te horen. Maar wat is horen? Wat is het dat we willen waarnemen met ons gehoor? Een van de manieren om deze vraag te beantwoorden ligt gevat in het concept "auditory scene analysis". Hiervan is het idee dat het gehoor wordt gebruikt om een cognitief beeld op te bouwen van de akoestische wereld om ons heen, min of meer analoog aan de opbouw van de visuele wereld via onze ogen. Binnen dit concept zijn de bepaling van de locatie en de identificatie van de verschillende geluidsbronnen van eminent belang. Met andere woorden, het gaat erom dat je met je oren kunt vaststellen *waar je wat hoort*.

De bepaling van wat je hoort hangt samen met het vaststellen van de fysische eigenschappen van geluid; de frekwentie en de amplitude. De eerste stap in de identificatie van deze fysische eigenschappen vindt plaats in het perifeer-gelegen gedeelte van het oor. Bijvoorbeeld, in zoogdieren worden geluiden met verschillende frekwenties op verschillende plaatsen in het slakkenhuis omgezet in zenuwactiviteit, resulterend in een plaats-frekwentie relatie (de tonotopische organisatie) langs het basilair membraan. Tegenwoordig zijn er verschillende mechanismen bekend die een rol spelen bij deze eerste analyse van het binnenkomende geluid. De werking van deze mechanismen resulteert in een scala van verschillende fenomenen, waarvan één de in dit proefschrift beschreven otoakoestische emissies (OAEs) zijn.

In 1978 werd voor het eerst beschreven dat geluid niet alleen het oor ingaat, maar dat het zelf ook in staat is om geluid te produceren. Deze geluiden kunnen worden gemeten als OAEs door een gevoelige microfoon aan te sluiten op het oor. Ondanks de initiële scepsis over het bestaan van deze "oorgeluiden" vormen ze tegenwoordig een belangrijk instrument binnen het gehooronderzoek, juist omdat hun generatie samen lijkt te hangen met die mechanismen die essentieel zijn voor het normaal functioneren van het oor. Dit laatste blijkt uit de bevinding dat OAEs alleen worden gemeten in het normaal functionerende oor; de aanwezigheid van een gehoorverlies leidt vrijwel altijd tot het verdwijnen van de emissies. Hiernaast blijkt dat niet alleen

in zoogdieren, maar in alle op het land levende gewervelde dieren OAEs kunnen worden gemeten. Kennelijk zijn de mechanismen die ten grondslag liggen aan de generatie van OAEs universeel voorkomende gehoorsmechanismen.

Otoakoestische emissies kunnen worden onderverdeeld in een aantal categorieën. De eerste onderverdeling is in spontane en opgewekte OAEs, waarbij de eerstgenoemde categorie geen externe stimulus vereist en de laatste categorie wel. Afhankelijk van de gebruikte stimulus wordt een verdere verdeling van de opgewekte OAEs gemaakt. Wanneer de stimulus bestaat uit twee zuivere tonen dan genereert het binnenoor distorsieproduct otoakoestische emissies (DPOAEs). Deze DPOAEs vallen samen met de intermodulatie-frekwenties van de twee stimulus tonen; als de stimulus frekwenties worden genoteerd met f_1 en f_2 dan worden de DPOAE-frekwenties gegeven door $nf_1 - mf_2$, waarbij $2f_1 - f_2$ over het algemeen de luidste is.

Gezien de oorsprong van OAEs is het mogelijk deze geluiden te gebruiken om de achterliggende gehoorsmechanismen te bestuderen. Hierbij is het een voordeel dat emissies zeer eenvoudig gemeten kunnen worden; het aansluiten van een microfoon op het oor is voldoende. Er zijn dus geen ingewikkelde en beschadigende ingrepen noodzakelijk om de metingen te kunnen verrichten. Een nadeel van deze niet-invasieve meetmethode is dat OAEs een weerspiegeling zijn van het gehele oor. De karakteristieken van emissies zijn derhalve tweeledig. Enerzijds weerspiegelen ze hun generatie-mechanismen, welke waarschijnlijk gelijk zijn aan essentiële gehoorsmechanismen in het binnenoor. Anderzijds worden deze eerstgenoemde karakteristieken gemoduleerd door de *in totu* respons van het complete oor. Vanwege deze tweeledigheid in de emissie-karakteristieken gebruik ik de termen "micro-mechanismen" en "macro-mechanismen" om onderscheid te maken tussen de mechanismen die de emissies genereren en de mechanismen die de samengestelde respons van het gehele oor beschrijven. De hedendaagse aanname is dat de generatiemechanismen van OAEs in alle dieren identiek zijn; de met de haarcellen geassocieerde micro-mechanismen variëren schijnbaar niet tussen de verschillende klassen van gewervelde dieren. Echter, de macro-mechanismen hangen nauw samen met de anatomie van het oor waarbinnen de haarcellen zijn ingebed. Deze anatomie vertoont een grote variatie tussen de verschillende klassen van gewervelde dieren, met als gevolg dat de macro-mechanismen eveneens variëren.

De anatomie van het kikkeroor is relatief simpel ten opzichte van het slakkenhuis zoals dat wordt gevonden in zoogdieren. Ondanks deze eenvoudige bouw zijn de cellen die ten grondslag liggen aan de generatie van OAEs, de haarcellen, min of meer identiek aan die in zoogdieren. In plaats van een slakkenhuis bevinden zich in het oor van de kikker twee, anatomisch gescheiden, papillae die gevoelig zijn voor geluid. De amfibische papilla (AP) is het orgaan dat het meest gevoelig is voor de laagste en de middelste frekwenties binnen het gehoorsbereik van de kikker, terwijl

de basilaire papilla (BP) het meest gevoelig is voor de hoogste frekventies binnen dit bereik. Van deze papillae is de BP de meest eenvoudige. Het sensorische epithelium van deze papilla bevat "slechts" 50 tot 100 haarcellen. Verder zijn de "tuning"-karakteristieken van vrijwel alle zenuwvezels die deze haarcellen innervieren identiek. Het lijkt erop dat deze gehele papilla functioneert als één auditief filter. Hoewel de bouw van de AP complexer is dan die van de BP, is deze nog altijd eenvoudiger dan het slakkenhuis. Hierbij is in mijn ogen een belangrijk verschil met het slakkenhuis dat de haarcellen in de AP niet zijn gepositioneerd op een flexibel membraan, maar direct zijn ingebed in de kraakbenige structuur van het binnenoor. Dit heeft tot gevolg dat de koppeling tussen de opeenvolgende micro-mechanische filterelementen fundamenteel anders moet zijn. Terwijl in het slakkenhuis deze koppeling voornamelijk gerealiseerd wordt door drukverschillen tussen verschillende scalae (en resulteert in zogenaamde "lopende golven") is dit type koppeling in het kikkeroor onmogelijk. De afwijkende anatomie van beide papillae zal leiden tot andere macro-mechanismen dan in het slakkenhuis. Zoals gezegd drukken deze mechanismen ook hun stempel op de karakteristieken van de gegenereerde emissies. Vanwege de relatief simpele bouw van beide papillae in het kikkeroor is de verwachting dat deze macro-mechanische beïnvloeding relatief eenvoudig te duiden zal zijn.

Dit proefschrift beschrijft in vijf hoofdstukken verschillende experimenten waarin distorsieproduct otoakoestische emissies zijn gemeten in de kikker. Allereerst blijkt het dat beide papillae in staat zijn DPOAEs te genereren. Omdat de papillae het meest gevoelig zijn voor geluid van verschillende frekventies, en derhalve emissies genereren over verschillende frekventie-bereiken (zie Figs. 3.2a,b), is het mogelijk elke papilla min of meer onafhankelijk van de andere te bestuderen. Bij de interpretatie van de gemeten DPOAEs uit elke papilla is het van belang het hierboven beschreven tweeledige karakter van emissies voor ogen te houden. Het blijkt dat de micro-mechanismen, die ten grondslag liggen van de emissie-generatie, het best bestudeerd kunnen worden door variatie in de luidheid van de twee stimulus tonen (zie Hfst. 2, 3 en 4). Dit soort experimenten levert zogenaamde input/output-functies (I/O-functies) op, waarbij de luidheid van de stimulus tonen (de *input*) wordt gerelateerd aan de luidheid van de resulterende DPOAEs (de *output*; zie Hfst 2). Deze I/O-functies laten zien dat bij de generatie van DPOAEs twee verschillende micro-mechanismen betrokken zijn, waarbij elk mechanisme een eigen emissie-component veroorzaakt. De luidheid van beide stimulus tonen bepaalt welke component de gemeten emissies domineert. Voor relatief zachte ("low-level") stimulus tonen is het generatie-mechanisme een verzadigende niet-lineariteit, terwijl voor relatief luide ("high-level") stimulus tonen dit mechanisme wordt beschreven door een niet-verzadigende niet-lineariteit.

Hoewel dit beeld van twee emissie-componenten van toepassing is op beide papillae, is er wel een opvallend verschil in de low-level component van elke papilla. Voor toenemende luidheid van de stimulus tonen neemt de luidheid van de low-level component in de amfibische papilla toe met maximaal 1 dB/dB, min of meer identiek aan de situatie in het slakkenhuis. In de basilaire papilla is deze toename duidelijk groter, tussen de 2 en 3 dB/dB. Een mogelijke verklaring voor dit verschil is de aanwezigheid van een zogenaamde "cochleaire versterker" in de amfibische papilla. Deze versterker zorgt ervoor dat de door het geluid opgewekte trillingen in het binnenoor worden versterkt. Naast een toename in de gevoeligheid en selectiviteit van het oor, resulteert een dergelijke versterker ook in de waargenomen relatief langzame groei van de DPOAE luidheid. De relatief snelle groei van DPOAEs in de basilaire papilla suggereert dat in deze papilla geen versterker werkzaam is. Om dit te testen hebben we experimenten gedaan waarbij de lichaamstemperatuur van de kikker werd gevarieerd (zie Hfst. 4). Hierbij is het idee dat de versterker energie verbruikt. Voor lage temperaturen is deze energie niet voorhanden en zal de versterker niet functioneren. Zoals verwacht vonden we dat low-level DPOAEs uit de amfibische papilla afhankelijk zijn van de lichaamstemperatuur, terwijl DPOAEs uit de basilaire papilla hiervan onafhankelijk waren. De bevinding dat de amfibische papilla een versterker gebruikt is niet uniek, de aanwezigheid van een versterker in het slakkenhuis was al lang vermoed. Tot op heden zijn er zeker twee verschillende moleculaire mechanismen geïdentificeerd die als versterker kunnen functioneren. Uniek is wel dat de basilaire papilla geen versterker bevat. Kennelijk bereikt deze papilla zijn gevoeligheid op een andere manier dan via signaalversterking. De afwezigheid van een temperatuur-afhankelijke versterker kan zelfs een voordeel zijn voor de kikker. Aangezien de lichaamstemperatuur van "koudbloedige" dieren afhangt van de omgevingstemperatuur, kan deze aanzienlijk variëren. Met het temperatuur-onafhankelijk functioneren van de basilaire papilla resulteren deze temperatuurschommelingen niet in variatie in de spectrale output van dit gehoororgaan.

In tegenstelling tot de micro-mechanismen blijkt voor de bestudering van de macro-mechanismen systematische variatie in de frekwenties van beide stimulus tonen het meest geschikt (zie Hfst. 1), hoewel sommige I/O-karakteristieken ook het gevolg zijn van deze macro-mechanismen (zie Hfst. 3). Gebaseerd op de bevinding dat de basilaire papilla functioneert als één auditief filter hebben we een simpel model gebruikt om de frekwentie-afhankelijkheid van DPOAEs uit deze papilla te simuleren. Hierbij vonden we een kwalitatief goede overeenkomst tussen de experimentele en model-resultaten, wat aangeeft dat de basilaire papilla inderdaad functioneert als een enkelvoudige resonator. Opvallend was dat de frekwentie-afhankelijkheid van DPOAEs in de amfibische papilla in essentie gelijk is aan die in de basilaire

papilla. Dit suggereert dat deze papilla, net zoals de BP, gemodelleerd kan worden door één enkele resonator. Deze bevinding lijkt haaks te staan op de aanwezige tonotopische organisatie in de AP. Hoewel tot op heden onduidelijk, ligt een mogelijke verklaring in de koppeling tussen opeenvolgende filter-elementen in de AP. Onze resultaten geven een verschil tussen de AP en het slakkenhuis in deze macro-mechanische koppeling weer. Zoals gezegd komt in het slakkenhuis deze koppeling tot stand omdat het basilaire membraan (met daarop de haarcellen) zich tussen twee met vloeistof gevulde scalae bevindt. Door deze vloeistof-koppeling ontstaan er op het basilaire membraan zogenaamde lopende golven die zich manifesteren in specifieke patronen in de DPOAE resultaten. Gezien de anatomie van de amfibische papilla kan de koppeling hier niet op een soortgelijke manier plaatsvinden, en lijken zulk soort lopende golven in deze papilla niet waarschijnlijk. Hoewel zulke lopende golven zijn voorgesteld in de amfibische papilla bieden onze DPOAE-resultaten geen ondersteuning voor deze hypothese.

Hoewel het merendeel van dit proefschrift handelt over DPOAEs, zijn emissies niet de functionele output van het gehoor. Uiteindelijk gaat het erom dat de fysische eigenschappen van het waargenomen geluid worden doorgegeven aan de hersenen. Deze doorgave gaat via de gehoorzenuw, die een verbinding vormt tussen de haarcellen en de hersenstam. Daar de basilaire papilla functioneert als een enkelvoudig auditief filter, waarbij de "tuning" waarschijnlijk het gevolg is van mechanische eigenschappen, is de verwachting dat er eenvoudige relaties bestaan tussen de "tuning" van DPOAEs en zenuwvezels. Het eerder genoemde model voorspelt een tweetal van deze relaties die we hebben getest door zowel emissies als zenuwvezel responsies te meten (zie Hfst 5). Deze metingen bevestigden de voorspelde relaties, zodoende verder bewijs leverend dat de basilaire papilla inderdaad functioneert als een enkelvoudige, mechanische resonator.